SOCIETÀ ITALIANA PER IL PROGRESSO DELLE SCIENZE
e Comitato Nazionale Scientifico Tecnico per lo sviluppo e l'incremento dell'industria italiana
colla partecipazione della ASSOCIAZIONE FRA LE SOCIETÀ ITALIANE PER AZIONI



PROF. DOTT. D. CESA-BIANCHI

La spirochetosi ittero-emorragica ✲ ✲ ✲
✲ ✲ ✲ ✲ e l'ittero infettivo da campo

Estratto dagli *Atti della Società Italiana per il Progresso delle Scienze*
IX Riunione — Milano e Torino, aprile 1917

ROMA
Società Italiana per il Progresso delle Scienze
Via del Collegio Romano, 26

1917

SOCIETÀ ITALIANA PER IL PROGRESSO DELLE SCIENZE
e Comitato Nazionale Scientifico Tecnico per lo sviluppo e l'incremento dell'industria italiana
colla partecipazione della ASSOCIAZIONE FRA LE SOCIETÀ ITALIANE PER AZIONI

PROF. DOTT. D. CESA-BIANCHI



La spirochetosi ittero-emorragica ✲ ✲ ✲
✲ ✲ ✲ ✲ e l'ittero infettivo da campo

Estratto dagli *Atti della Società Italiana per il Progresso delle Scienze*
IX Riunione — Milano e Torino, aprile 1917

ROMA
Società Italiana per il Progresso delle Scienze
Via del Collegio Romano, 26

1917

Roma, 1917 — Tipografia Nazionale Bertero — Via Umbria, 27.

La spirochetosi ittero-emorragica e l'ittero infettivo da campo.

Prof. Dott. D. CESA-BIANCHI.

L'argomento che mi è stato affidato per la trattazione costituisce una delle poche novità, messe in evidenza dall'attuale guerra nel campo della medicina interna, certo poi la più interessante od almeno quella che è stata maggiormente feconda di brillanti risultati. Se l'ittero infettivo difatti è stato, in ogni tempo, costante retaggio di quasi tutte le guerre ed in modo particolare delle guerre coloniali, tanto da potersi affermare, che esso costituisce una malattia pressochè esclusiva degli eserciti in campo, almeno nei nostri paesi e nella sua forma epidemica, è un fatto che soltanto nell'attuale guerra è stato possibile uno studio sistematico della forma morbosa, tanto dal punto di vista clinico, quanto, e sopra tutto anzi, dal punto di vista etiologico.

Dal punto di vista clinico, le nuove ricerche hanno permesso di mettere un po' di ordine nel gruppo caotico degli itteri infettivi o, meglio, degli itteri a decorso febbrile; dal punto di vista etiologico, hanno permesso di stabilire l'importanza causale di alcuni microorganismi nella provocazione di determinate forme di ittero infettivo. Ne è derivata la possibilità di isolare dal gruppo, come si disse, fin qui caotico degli itteri da campo a decorso febbrile, determinate forme morbose presentanti caratteristiche proprie etiologiche, cliniche ed anatomiche, di già assai bene e, giova sperare, definitivamente stabilite.

Ad una soltanto di queste forme morbose, di gran lunga la più interessante dal punto di vista dottrinale e forse anche la più importante dal punto di vista pratico, ho inteso limitare la mia trattazione; a quella che, conservando la denominazione precisa e comprensiva data

dagli autori giapponesi, che per i primi si sono occupati con indirizzo nuovo del suo studio, ho chiamato spirochetosi ittero-emorragica. Delle altre forme mi occuperò soltanto di sfuggita.

Nell'attuale immane guerra, che da quasi tre anni insanguina i campi d'Europa, le forme itteriche a decorso febbrile ed a carattere epidemico hanno fatto ben precocemente la loro comparsa fra le truppe combattenti. Quantunque sia troppo presto per fissare, anche soltanto a grandi tratti, la storia epidemiologica di questa forma morbosa nella guerra attuale, mancando pressochè completamente i dati riguardanti due fra le principali fronti, la russa e la balcanica, possiamo tuttavia affermare, che la prima importante epidemia di ittero venne osservata durante la spedizione dei Dardanelli fra le truppe da sbarco inglesi; seguirono epidemie fra le truppe tedesche del fronte orientale, ove, a quanto afferma Benczur, molte migliaia di soldati furono colpiti dalla infezione, poi fra le truppe franco-inglesi nelle Fiandre ed infine fra le nostre truppe, tanto lungo la linea dell'Isonzo, quanto su la fronte tridentina.

Limitandoci, per un momento, a quanto avvenne nel nostro esercito, è noto che i casi di ittero, ancora limitati durante la campagna del 1915, raggiunsero ben presto una frequenza ed una diffusione notevoli già nella estate scorsa. Io non dispongo di dati precisi a questo proposito; ricorderò soltanto che Moreschi, dai dati raccolti presso tre ospedali da campo della linea dell'Isonzo, ha potuto stabilire, che l'ittero, iniziatosi nel mese di giugno, ha avuto un'incremento progressivo fino a novembre, tanto che i casi di ittero costituivano in questo mese ben il 17.5 % della totalità dei malati ricoverati in questi ospedali. Analogamente Frugoni ricorda, come sopra 2000 malati per forme mediche, accolti nella scorsa estate nel suo ospedale, ben il 15 % fosse rappresentato da itterici.

Il problema quindi dell'ittero infettivo da campo non ha soltanto importanza dottrinale, ma ne ha anche una pratica grandissima, in rapporto alla frequenza della forma morbosa, che immobilizza un gran numero di soldati, proprio nei mesi in cui maggiore è il loro bisogno sulla linea di battaglia. La malattia infatti, se non presenta note di gravità, almeno nella forma con la quale è sin qui comparsa presso forse tutti gli eserciti europei, se si presenta anzi con caratteri generali di spiccata benignità, che la differenziano, come vedremo, dalle forme similari, tanto che la mortalità forse non arriva, a quanto si è osservato fra noi, all'1 %, ha però un decorso abbastanza lungo, anche allorquando non compaiono recidive, ed una convalescenza sopratutto protratta,

in rapporto al notevole deperimento ed alla grande ipostenia, che presentano quasi tutti i colpiti. Si comprende quindi come, dal punto di vista militare, l'ittero infettivo da campo abbia un'importanza pratica cospicua, come quello che viene a diminuire, spesso contemporaneamente e per un periodo di tempo quasi sempre non breve, l'efficenza bellica di molte unità militari.

Carattere comune di tutte le epidemie di ittero, verificatesi nei varî eserciti durante l'attuale guerra, è, come ora dissi, l'andamento quasi sempre molto benigno della malattia, che abitualmente insorge con febbre modica, prostrazione delle forze, dolori muscolari, cui segue un periodo colemico con apiressia ed albuminuria; il fegato appare di poco ingrandito, il tumore di milza per lo più manca od è appena accennato, mentre le ghiandole linfatiche sono quasi sempre ingrossate. Segue di regola la guarigione, ma la convalescenza è d'abitudine protratta per il grado notevole di depressione e di astenia dei malati, in contrasto con la mitezza e col rapido evolvere dei fenomeni infettivi generali.

È stata appunto questa mitezza di caratteri che ha ritardato ed intralciato i primi studi sulla natura della forma morbosa e che, per lungo tempo, ha impedito l'identificazione della malattia con l'ittero infettivo grave, più conosciuto col nome di morbo di Weil; forma morbosa rara nei nostri paesi, almeno in condizioni normali, che sempre si presenta sotto forma di piccole epidemie, molto limitate, con caratteri infettivi evidenti e con decorso quasi sempre grave. Sintomi salienti di questa forma morbosa sono, come ha stabilito 30 anni or sono il Weil, l'ittero, l'albuminuria, la splenomegalia e la facilità alle recidive. Si può anzi dire, che è stata soltanto la conoscenza di una forma di ittero infettivo esistente normalmente in alcune contrade del Giappone, allo stato endemico–epidemico, e da alcuni studiosi identificata col morbo di Weil, quella che ha permesso, facilitando, come vedremo, lo studio etiologico della malattia, la identificazione dell'ittero infettivo da campo, od almeno di un certo numero di forme itteriche febbrili manifestatesi in tutti gli eserciti attualmente combattenti, col morbo di Weil.

A parte difatti le differenze di grado nell'intensità dei sintomi e di conseguenza la bassa percentuale di esiti letali nella forma castrense, in due punti soltanto morbo di Weil ed ittero infettivo da campo si differenziano sostanzialmente: nella grande diffusione che la forma morbosa acquista negli eserciti in campo, in contrasto con le epidemie sempre piccole e ben circoscritte del morbo di Weil, e nella mancanza quasi costante del tumore di milza nella forma castrense.

Ben poca importanza, come è ovvio, si può attribuire al primo carattere differenziale ; esso non è che la espressione di un fatto generico e, cioè, della generale tendenza che, durante i periodi di guerra, tutte le malattie infettive hanno alla diffusione, il che costituisce, come è noto, il massimo problema della igiene di guerra.

Nè maggiore importanza si può attribuire alla mancata osservazione della splenomegalia, nel maggior numero almeno dei casi di ittero castrense, non ostante che lo stesso WEIL, basandosi specialmente sopra questo carattere differenziale, abbia di recente fatto qualche riserva alla possibilità di identificare la sua malattia con l'ittero infettivo da campo. In realtà, il fenomeno tumore di milza è andato perdendo molto della sua importanza diagnostica nelle malattie infettive, esso è ben lungi dall'apparire costante nelle stesse forme morbose in cui la sua presenza è maggiormente frequente; inoltre non rappresentando esso in fondo, che la espressione di un'esagerata funzione, a scopo di difesa, del tessuto ematopoietico, non è necessario che questa si determini sempre a livello del parenchima splenico, piuttosto che a carico di altre sezioni del tessuto ematopoietico (ghiandole linfatiche, midollo osseo).

Come in tutte le malattie ad andamento infettivo, anche per lo ittero castrense la questione etiologica ha finito ben presto con l'imporsi su tutti gli altri argomenti e se dapprima l'attenzione degli studiosi, evidentemente deviata dal carattere tanto benigno della forma morbosa da mascherarne ad un esame superficiale la natura infettiva, è stata orientata verso una causa tossica, che si è creduto di identificare, volta a volta, con l'acido picrico, oppure con l'uso prolungato di alimentazioni incomplete ed insufficienti, od anche verso una causa meccanica, in rapporto con la grande diffusione nelle truppe combattenti degli elminti intestinali, ben presto però i caratteri clinici della forma morbosa, la sua grande diffusione e sopratutto la presenza, quasi costante, di un periodo febbrile iniziale, dimostrandone la natura infettiva, hanno orientato in questo senso le ricerche degli studiosi. E così, già nella epidemia di ittero riscontratasi nelle truppe inglesi da sbarco della spedizione dei Dardanelli, SARRAILHÉ e CLUNET avendo avuto quasi il 50 % di emocolture positive in soldati affetti da sindrome itterica febbrile, con isolamento di germi appartenenti al gruppo dei paratifi, hanno creduto di poter affermare, che la epidemia di ittero verificatasi fra quelle truppe, era da riferirsi ad una localizzazione epatica di un virus paratifoide; in altre parole, la epidemia di ittero osservata non sarebbe stata, secondo questi autori, che una manifestazione epatica

della epidemia di paratifo, diffusissima fra quelle truppe, in rapporto di uno stato particolarmente attenuato dei germi.

Analogamente, e poco più tardi, fra noi FRUGONI e CANNATA avendo potuto dimostrare, che nel 25 % dei casi di ittero castrense studiati in uno dei nostri ospedali, era stato possibile isolare dalla bile, estratta per mezzo del sondaggio duodenale alla EINHORN, un microorganismo presentante le caratteristiche del paratifo B, hanno creduto di poter concludere, che una buona parte almeno dei casi di ittero a carattere infettivo, osservati nei nostri soldati, è sostenuta da germi del gruppo tifo-paratifi, con grande prevalenza per il paratifo B, notevolmente diminuiti nella loro virulenza, che per le favorevoli condizioni di ambiente loro create dalle vie biliari, quivi attecchiscono come unica localizzazione batterica, provocando l'ittero come prevalente manifestazione clinica. Più tardi FRUGONI ha riaffermata l'importanza etiologica di questi germi, del gruppo paratifi, nella produzione dell'ittero da campo, con una nuova serie di ricerche, dalle quali risulta, che nel 35.29 % degli itterici in atto era stato possibile dimostrare il bacillo paratifo B o l'A nelle feci o nelle bile. Interessante il fatto, che solo eccezionalmente le emocolture sono riuscite positive in questi casi.

Pur riconoscendo l'alto interesse di queste osservazioni, che del resto ricordano osservazioni analoghe fatte durante la campagna libica, da SCORDO e RIZZUTTI, è giusto però ricordare, che se esse hanno avuto qualche conferma (CHIADINI, MANFREDI, CARNOT e WEILL-HALLÉ), hanno invece condotto altri studiosi a risultati nettamente negativi (MORESCHI, VERATTI, GOZZI, BARAZZONI, MICHELI e SATTA, MORHEAD e HARDING).

D'altra parte, proprio in questi giorni, anche FRUGONI si è venuto accostando alla genesi spirochetica dell'ittero castrense; da una terza serie di ricerche difatti, istituita da questo A., risulta che, solo in tre casi ha potuto isolare dalle feci il paratifo B, mentre ha avuto un caso di emocoltura positiva con sviluppo di spirochete, in 1/4 dei casi ha trovato spirochete nelle urine ed infine in ben 3/4 della totalità dei casi studiati avrebbe riscontrato forme spirochetiche nel contenuto duodenale.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze possiamo quindi affermare, che pur ammettendo che talune forme itteriche siano in rapporto causale con la presenza di bacilli paratifosi nei canali biliari, questi germi tuttavia non possono rappresentare una parte preponderante, e neppure forse importante, nella genesi dell'ittero infettivo da campo. Anche perchè la dimostrazione di germi appartenenti al gruppo tifo-paratifi a livello delle vie biliari di itterici, non dimostra necessaria-

mente la loro importanza etiologica nella sindrome itterica, in quanto che le osservazioni sopra riferite vennero quasi tutte eseguite in località, ove andavano contemporaneamente svolgendosi numerose forme tifose, in prevalenza appunto sostenute dal paratifo B. Non si può quindi escludere una accidentale coesistenza di fenomeni e, cioè, che almeno in molti di questi casi non si trattasse di itterici portatori di germi paratifosi.

Sembrava quindi che le ricerche etiologiche sull'ittero infettivo da campo non dovessero portare a risultati sicuri — non potendosi attribuire alcuna importanza al *B. icterogenes*, un germe anaerobico isolato da Costa e Troiser dal fegato di alcuni itterici — e già molti studiosi, pur riconoscendo la natura infettiva dell'ittero da campo, erano tratti a concludere, che l'etiologia della forma morbosa restava ignota, almeno nella grandissima maggioranza dei casi, poichè solo eccezionalmente essa sembrava potersi attribuire al paratifo, quando la conoscenza delle fortunate ricerche di alcuni studiosi giapponesi sopra una forma morbosa presentante molti punti di contatto con l'ittero infettivo da campo, orientava le nostre ricerche etiologiche in tutt'altra direttiva, permettendo di giungere in brevissimo tempo a brillanti risultati.

E qui è necessario aprire una parentesi sulla forma esotica dello ittero infettivo, così bene illustrata dagli studiosi giapponesi. In alcune contrade del Giappone è da tempo nota una forma di ittero febbrile, ad andamento endemico-epidemico, conosciuta col nome di *Odan-Eki* o peste gialla, che colpisce di preferenza i minatori addetti ad alcune miniere di carbone; essa è essenzialmente caratterizzata da un'insorgenza brusca, con quadro infettivo quasi sempre grave, febbre spesso alta, iniezione delle congiuntive, vivi dolori muscolari; dopo qualche giorno compare ittero, mentre la febbre cade per crisi o per lisi, accompagnato da albuminuria, cilindruria ed in qualche caso anche da manifestazioni emorragiche. Questa forma morbosa ha formato oggetto di studio da parte particolarmente della prima clinica medica dell'Università di Kyushu, per opera del direttore prof. Inada e dei suoi assistenti Ido, Kaneko, Oki, Ito, Wani e Okuda, i quali pervennero a dimostrare, dapprima l'identità della malattia col morbo di Weil, dal quale si differenzia soltanto per l'abituale mancanza del tumore di milza e per una maggiore gravità nel decorso, giustificata per altro dalle condizioni abitualmente tristi degli individui colpiti; ad affermare in seguito, la possibilità di riprodurre sperimentalmente la malattia, inoculando sangue di itterici nel peritoneo di cavie ed a dimostrare

infine (novembre 1914) la presenza, nel fegato di queste cavie, di numerosissime forme spirochetiche.

Ricerche successive stabilivano trattarsi di una nuova specie di microrganismo, legato in rapporto strettamente causale alla forma morbosa, per il quale gli studiosi giapponesi proposero il nome di *spirochaeta ictero-haemorrhagiae*, ed alla malattia, rispettivamente, la denominazione di *spirochetosi ittero-emorragica*, come quella che comprende in sè oltre il genere del parassita, anche i fenomeni salienti, l'ittero è le manifestazioni emorragiche, che esso è capace di determinare nello organismo animale, specie in condizioni sperimentali. In seguito la scuola medica di Kyushu andò aggiungendo a questi primi fatti fondamentali, che ottennero ben presto ampie conferme, una tale quantità di osservazioni, dal punto di vista clinico e sperimentale, sulla etiologia, patogenesi, sintomatologia, epidemiologia, profilassi e terapia della forma morbosa, che gli studi successivi ben poco poterono aggiungere di veramente nuovo.

Sul finire del 1915, quasi un anno dopo quindi la scoperta di INADA e IDO, alcuni studiosi tedeschi (HUEBENER e REITER, UHLENHUTH e FROMME) in alcuni casi di ittero infettivo da campo comparsi fra le truppe tedesche, riuscivano, quasi contemporaneamente, a trasmettere la malattia alle cavie, con iniezione in peritoneo di sangue di itterici ed a dimostrare negli organi di questi animali e sopratutto nel fegato una particolare spirocheta, alla quale HUEBENER e REITER, ignorando, pare, i precedenti reperti dei giapponesi, diedero il nome di *spirochaeta nodosa*.

Poco più tardi, nella primavera del 1916, reperti del tutto analoghi erano ottenuti nelle truppe inglesi delle Fiandre da STOCKES e RYLE, che per i primi identificarono la spirocheta da essi isolata col germe descritto da INADA e IDO; da allora i risultati positivi andarono rapidamente moltiplicandosi tanto fra le truppe franco-inglesi, per opera di GWIN e OVERT, di TYTLER, di DAWSON e HUME, di MARTIN e PETTIT, di COSTA e TROISER, di GARNIER, di RENAUX, di CLEMENT e FIESSINGER, quanto fra le nostre truppe, per opera di MORESCHI e CARPI, di MONTI, di ASCOLI e PERRIER, di MAGNAGHI e SELLA e mia.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze, anche tralasciando le osservazioni fatte fra le truppe tedesche ed austriache, di cui non abbiamo indicazioni precise, e considerando come positivi soltanto i casi in cui è stato possibile trasmettere la malattia alle cavie e dimostrare negli organi di queste la presenza della spirocheta specifica, noi possiamo bene affermare, che l'origine spirochetica dell'ittero infet-

tivo da campo venne sin qui sicuramente dimostrata in 32 casi fra le truppe inglesi, in 54 casi fra le truppe francesi e in una dozzina di casi fra le nostre truppe. Nonostante il numero ancora limitato di questi reperti sicuramente positivi, siamo quindi autorizzati, anche in considerazione delle difficoltà che si oppongono alla dimostrazione del parassita specifico, ad affermare, che una particolare forma di ittero infettivo, sostenuta da spirochete, ha fatto la sua comparsa presso tutti gli eserciti attualmente combattenti, non solo, ma ha assunto anche, almeno in alcune località, una notevole diffusione. Non trattasi quindi più, come poteva ritenersi da principio, di osservazioni isolate, di curiosità di laboratorio, ma di una vera malattia, forse molto più diffusa di quanto ancora non sembri fra le truppe in campo, presentante caratteristiche cliniche ed anatomiche proprie.

Abbiamo visto rapidamente quali sono le principali differenze fra la forma giapponese e la europea di ittero da spirochete, essenzialmente consistenti in una grande attenuazione della sintomatologia, e rispettivamente della mortalità, nella forma europea in confronto della giapponese. Vediamo ora se i germi isolati nei due casi possono essere identificati.

Sebbene in questo argomento sia necessario usare molta prudenza, sopratutto poi in tema di spirochete, ricordando non fosse altro quanto è avvenuto per la febbre ricorrente, di cui oggi si conoscono almeno 4 o 5 varietà di parassiti, tuttavia io ritengo, che differenze sostanziali non esistano, nè morfologiche, nè biologiche, fra la spirocheta di Inada e Ido e quelle riscontrate fra i soldati appartenenti ai diversi eserciti europei. Se debbo anzi limitare il confronto fra la spirocheta giapponese e quella da me isolata nei nostri soldati, che, dopo oramai più di sei mesi di studio ed attraverso molte centinaia di riproduzioni, ha dimostrato di possedere caratteri morfologici e biologici ben netti ed immutabili, posso affermare, che i due germi sono perfettamente identici, salvo forse qualche leggera *nuance* morfologica differenziale.

Premesso che la denominazione generica di spirocheta, attribuita a questi germi, deve ritenersi, dal punto di vista sistematico, come provvisoria, noi possiamo innanzi tutto affermare, che la spirocheta dell'ittero, anche ad un semplice esame morfologico, si differenzia nettamente non soltanto dal treponema pallido, ma ancora da tutte le specie fin qui note di spirochete, patogene o no, comprese quelle della febbre ricorrente. Essa, all'esame in campo oscuro di materiale prelevato da cavie infette, si presenta sotto forme di filamenti esili,

non molto rifrangenti, della lunghezza varia fra 6 e 10 μ, dello spessore di ¼ di μ, dal corpo rigido o provvisto di poche ed appena accennate ondulazioni, con le estremità più o meno ricurvead un, cino, o nello stesso senso, od in senso opposto, a lettera **S**.

Se l'osservazione è portata su materiale freschissimo, i movimenti attivi del parassita sono molto vivaci, per opera sopratutto delle estremità ricurve mobilissime; in seguito, già dopo qualche ora a temperatura ambiente, i movimenti attivi si rallentano; più tardi ancora i parassiti diventano immobili e si lasciano trascinare dalle correnti che si stabiliscono nei preparati. Abbastanza facilmente visibili in campo oscuro, i parassiti non lo sono a fresco, inoltre si colorano con molta difficoltà; sembra non posseggano nè membrana ondulante, nè ciglia.

Nei preparati a fresco le spirochete sono quasi sempre isolate, di rado riunite a piccoli gruppi, mai ho potuto osservare, nè nel sangue, nè negli organi, ammassi di spirochete di qualche entità, comunissimi invece nelle colture. Nei preparati su striscio, fissati e colorati col liquido di Giemsa, ad es., i parassiti presentano un aspetto alquanto diverso; si può anzi dire, che soltanto nei preparati permanenti essi offrano veramente le caratteristiche delle spirochete sin qui note, in quanto che presentano ondulazioni più o meno accentuate del corpo, mentre manca, od è appena accennato, il ripiegamento ad uncino delle estremità.

Questa breve descrizione morfologica del parassita corrisponde, pressochè esattamente, a quella data dagli autori giapponesi; in un punto solo anzi si differenzia, nell'aspetto spesso granuloso del corpo del parassita, dovuto ad una sua ineguale rifrangenza, osservato dai giapponesi, confermato dagli autori tedeschi e dai franco-inglesi e che io invece non ho potuto osservare, se non nelle forme immobili o vicine all'immobilità, oppure nelle colture vecchie e che perciò sono tratto ad interpretare come espressione di uno stato regressivo.

Ma di ben maggiore importanza sono le analogie fra i caratteri biologici; innanzi tutto, tanto la spirocheta giapponese, quanto la nostra sono coltivabili negli stessi mezzi, con gli stessi metodi, e presentano in coltura gli stessi caratteri. Le prime colture della forma europea sono state ottenute dagli autori tedeschi (UNGERMANN, REITER); più tardi colture pure e virulenti ottenne, col virus da me isolato ed in mia collaborazione, il VALLARDI. In seguito pervennero a risultati positivi MARTIN, PETTIT E VAUDREMER in Francia, e quasi contemporaneamente, fra noi il BELFANTI.

La tecnica seguìta è stata in ogni caso, all'incirca, quella indicata dai giapponesi: come materiale di coltura i mezzi liquidi (siero di

coniglio, liquido ascite od essudato pleurico diluito con soluzione fisiologico-clorosodica od anche con acqua distillata), si prestano meglio dei solidi (agar-sangue o gelatina-sangue), come materiale di semina, per evitare facili inquinamenti, meglio serve il sangue prelevato con puntura dalle vene o dal cuore di animali infetti. L'*optimum* di temperatura oscilla fra 23° e 25° C.; temperature più alte ritardano od impediscono lo sviluppo, che appare specialmente rigoglioso dopo 10–15 giorni dalla semina. L'anareobiosi, ottenuta con uno strato di olio di vaselina o di paraffina sovrapposto al mezzo di coltura, è del tutto facoltativa; carattere questo non comune, come è noto, alle spirochete.

Le spirochete coltivate *in vitro* presentano gli stessi identici caratteri morfologici di quelle che si osservano *in vivo:* soltanto appaiono dotate di movimenti più vivaci; abbastanza frequenti sono pure le forme allungate, forse in rapporto alla riproduzione del parassita, che sembra avvenire per scissione trasversale. Molte volte i parassiti si presentano riuniti in ammassi, costituiti da un nucleo centrale a gomitolo, dalla periferia del quale si distaccano filamenti più o meno numerosi, dotati di movimenti vivacissimi, costituiti dai corpi dei singoli parassiti. Nelle colture vecchie compaiono le forme granulari del parassita, che però, secondo gli autori giapponesi ed anche secondo BELFANTI, sarebbero più precoci e più frequenti.

Da questo virus coltivato *in vitro* è possibile ottenere trasporti in serie, almeno, da quanto è noto sin qui, per alcune generazioni; la virulenza però sembra che vada rapidamente attenuandosi col succedersi dei trasporti.

Per quanto riguarda la resistenza della spirocheta ai principali agenti esterni fisici e chimici, le mie ricerche hanno dimostrato trattarsi di un virus sensibilissimo, anzi oltremodo labile. È ucciso da temperature di poco superiori ai 50° C., che agiscano per mezz'ora su di esso; è pure sensibilissimo all'azione del freddo, della luce solare, della putrefazione — dell'inquinamento per quanto riguarda le colture —, della pressione osmotica, della reazione dell'ambiente. Io non posso entrare su questo punto in dettagli, che ho già esposto altrove; basti qui affermare, che ci troviamo di fronte ad uno dei virus più sensibili fra quanti sono fin qui noti, il che non deve meravigliarci, quando si pensi alla grande sensibilità che in genere presentano le spirochete, ma fatto importantissimo, come vedremo, per lo studio epidemiologico della forma morbosa.

Col virus coltivato *in vitro*, così come con quello proveniente direttamente dall'animale vivente, è possibile riprodurre sperimental-

mente negli animali di laboratorio una forma morbosa sempre uguale e veramente caratteristica. Animale di elezione per lo studio sperimentale è la cavia, che presenta una grande sensibilità alla infezione; meno bene si presta il grosso topo delle chiaviche, quasi sempre refrattarî sono invece il coniglio, il gatto, il cane. Particolarmente sensibili alla infezione sono poi gli animali gravidi, come ha notato di recente Mirto; fatto che trova perfetta corrispondenza nell'osservazione clinica, che dimostra una speciale sensibilità delle donne gravide e delle puerpere, nelle quali l'infezione ha spesso esito letale.

La malattia può essere riprodotta, qualunque sia la via di introduzione del virus, anche la epidermica per mezzo di frizioni sopra la cute rasata e la gastrica mescolando agli alimenti materiale infetto; la via di scelta però, per lo studio sperimentale, come quella che permette di titolare quasi esattamente il virus, di esaltarne le proprietà infettive e di conservarne quasi indefinitamente l'attività, è quella delle vene.

Le cavie infettate, già dopo 24–36 ore dall'iniezione presentano un rapido rialzo della temperatura, che presto supera i 40° C., accompagnato da rifiuto del cibo e da progressivo e grave deperimento organico; dopo 4–8 giorni compare ittero generale, più o meno intenso, mentre la temperatura cade per crisi e si stabilisce anzi un'ipotermia; compare albuminuria, cilindruria, talora accompagnata da manifestazioni emorragiche (perdita di sangue dal retto, dalle narici, dalla vagina), finchè sopravviene, si può dire costantemente, la morte in 8ª–10ª giornata.

All'autopsia si riscontra: ittero universale della cute e delle mucose, chiazze emorragiche sulla muscolatura addominale e toracica, più spiccate a livello delle ghiandole linfatiche inguinali ed ascellari, di poco ingrossate, emorragie multiple a livello delle varie sezioni del tubo gastro–enterico, ghiandole mesenteriche ingrossate; emorragie quasi sempre imponenti dei polmoni; fegato di poco ingrossato, itterico, cistifellea quasi sempre vuota o contenente poche gocce di bile fluida acquosa, poverissima di pigmenti; milza normale od appena ingrossata ;nefrite acuta emorragica diffusa, accompagnata da emorragie imponenti, talora veri ematomi, della capsula adiposa; ghiandole surrenali arrossate, spesso nerastre, a carattere difterico; l'urina contenuta in vescica presenta sempre albumina, spesso globuli rossi ed è sempre carica di pigmenti biliari; le feci sono per lo più cretacee, mai però veramente acoliche; nulla, macroscopicamente, a carico dell'apparato cardiovascolare e del sistema nervoso.

Lo studio istologico dimostra lesioni diffuse a tipo degenerativo-emorragico dei principali parenchimi ghiandolari, che raggiungono una particolare intensità a carico dei reni, delle capsule surrenali, in grado minore del fegato, mentre la milza appare in condizioni pressochè normali od è di poco alterata. Ma, e qui sta il fatto essenziale, lo studio microscopico degli organi e sopratutto l'esame al paraboloide, in campo oscuro, permette di dimostrare la presenza di spirochete, in numero più o meno grande, con le caratteristiche morfologiche sopra ricordate.

Per non entrare in dettagli, mi limiterò ad affermare, che le ricerche eseguite in questa direttiva hanno stabilito, che il parassita specifico, mentre nei primi giorni dell'infezione si riscontra con relativa frequenza nel sangue circolante, in seguito si fa sempre più raro nel sangue, senza peraltro mai scomparire, mentre si riscontra con maggiore o minore abbondanza nei principali parenchimi ghiandolari. All'atto della morte poi possiamo affermare, trovarsi di fronte ad una vera setticoemia, poichè non v'ha organo, tessuto o liquido organico, in cui non sia possibile, sia pure con varia fatica, la dimostrazione del parassita. Ne deriva come corollario logico, che non v'ha organo, tessuto o liquido organico, per mezzo del quale non sia possibile riprodurre la malattia in animali della stessa specie o di specie diversa.

Ma qui è necessario entrare in qualche dettaglio. Nella cavia l'organo di gran lunga più ricco di parassiti è il fegato, che costituisce quindi il materiale di elezione per la riproduzione sperimentale della malattia; seguono, a grande distanza, il rene, le surrenali, la milza, le ghiandole linfatiche, ecc. Per quanto riguarda i liquidi organici, ho già detto quale è il modo di comportarsi del parassita nel sangue circolante; inverso è invece il suo comportamento nelle urine, dove, rarissime nei primi giorni di malattia, le spirochete si fanno in seguito sempre più frequenti e, quel che più importa, nei casi in cui gli animali sopravvivono all'infezione, la loro eliminazione con l'urina continua per lungo tempo; nella bile i parassiti sono sempre rarissimi e così pure nel contenuto duodenale, la loro dimostrazione anzi in questi liquidi è affatto eccezionale, quando ci si ponga al riparo da cause di errore; quasi sempre presenti sono infine le spirochete nel liquido cefalo-rachidiano.

In generale si può affermare, che per riprodurre sperimentalmente la malattia nella cavia, animale estremamente sensibile a questa infezione e che quasi sempre soccombe col quadro tipico, bastano pochissimi parassiti; io ho ottenuto dei virus che si sono addimostrati attivi, con contenuto di 10–15 germi per campo microscopico, introdotti nelle

vene, anche alla dose di un millesimo di centimetro cubo. Il materiale di scelta per lo studio sperimentale della forma morbosa è rappresentato, come si disse, dal fegato, in rapporto al suo alto contenuto in germi; con spappolamenti di fegato in soluzione fisiologica clorosodica, filtrati attraverso carta e comunque somministrati alle cavie, è sempre possibile riprodurre la malattia col solito decorso e col tipico quadro anatomico.

Così procedendo ed usando di preferenza come via di introduzione quella delle vene sono fin qui pervenuto a mantenere il virus attivo fino alla 56ª generazione non solo, ma ad esaltarne ancora l'attività, di modo che esso è attualmente capace di condurre a morte gli animali in un periodo di 3–4 giorni.

Merita ancora di essere ricordato a questo proposito, che il quadro anatomico che si osserva negli animali non è sempre perfettamente uguale a quello sopra tracciato; oltre a differenze di grado nella intensità dell' ittero e delle lesioni viscerali, si possono anche osservare, specie usando virus molto attivi, introdotti direttamente nelle vene e quindi determinanti un rapidissimo decorso dell'infezione, differenze qualitative, nel senso che l'ittero può apparire appena accennato od anche mancare quasi completamente, mentre le lesioni a tipo emorragico possono assumere una imponenza non comune. Ricorderò infine, prima di lasciare la parte sperimentale, che la spirocheta da me isolata in alcuni nostri soldati, non è filtrabile attraverso candela Chamberland, nè attraverso candele Berkefeld V. ed N., mentre tanto gli autori giapponesi quanto i tedeschi, sia pure solo in qualche caso, pare abbiano ottenuto risultati positivi, anche con virus filtrati attraverso candela.

Passiamo ora a vedere qual'è il modo di comportarsi della spirochete dell'ittero infettivo nell'organismo umano, poichè esso presenta qualche differenza in confronto di quanto si verifica sperimentalmente. Per quanto riguarda il sangue circolante tanto nell'uomo quanto nella cavia, il parassita abbastanza frequente nei primi giorni della malattia, prima della comparsa dell'ittero, in seguito diventa molto raro, se pure non scompare. Il che spiega come la trasmissione della malattia dall'uomo alla cavia per mezzo del sangue riesca d'abitudine positiva soltanto nei primi giorni della infezione, durante il periodo febbrile o di invasione. La dimostrazione diretta del parassita nel sangue circolante dell'uomo è sempre assai difficile; fra di noi sembra sia riuscita fin qui soltanto a Monti.

Pure analogo, per l'uomo e per la cavia, è il modo di comportarsi del parassita nelle urine: eccezionale nei primi giorni di malattia, si

fa discretamente abbondante nel periodo colemico ed in quello di risoluzione. Anzi, fatto importantissimo dal punto di vista pratico, la eliminazione delle spirochete con le urine nell'uomo persiste a lungo, anche dopo guarigione completa; sembra però che la virulenza di queste spirochete eliminantesi con l'urina vada rapidamente attenuandosi, poichè, se è possibile riprodurre con esse la malattia nelle cavie durante il periodo colemico ed anche quello di risoluzione, questa possibilità diventa affatto problematica già durante la convalescenza.

Nell'organismo umano infine, a quanto risulta dalle poche autopsie veramente complete fin qui eseguite, le spirochete anzichè nel fegato sarebbero più abbondanti nel rene; le lesioni anatomiche, più gravi a livello del rene, lo sono meno a carico del fegato, mentre appaiono quasi nulle nella milza; poco si sa per quanto riguarda le lesioni delle surrenali, mentre sarebbe assai interessante stabilirle, sia per quanto si verifica nella cavia, che presenta sempre lesioni gravissime dei surreni, sia per le gravi manifestazioni asteniche, che si osservano quasi costantemente nei convalescenti di ittero infettivo.

Un fatto assai importante, che risulta evidente tanto dalla osservazione clinica quanto dalla sperimentale, è che nel siero di sangue degli animali che hanno superata la infezione, è possibile dimostrare la presenza di anticorpi specifici, già evidenti nel periodo colemico e che sembra perdurino a lungo dopo la convalescenza, se INADA ha potuto dimostrarne la presenza perfino in un soggetto guarito da oltre otto anni. Questi anticorpi specifici possono essere facilmente dimostrati tanto *in vitro* quanto *in vivo*, riproducendo, ad esempio, nel peritoneo di cavie il fenomeno di PFEIFFER, per le loro spiccate proprietà spirocheticide e spirochetolitiche specifiche. Basandosi su queste proprietà è stato anzi proposto un metodo di diagnosi biologica della malattia.

È ancora possibile immunizzare attivamente gli animali recettivi, usando virus artificialmente attenuati col calore o con l'aggiunta di fenolo; per queste ricerche male si presta la cavia, a causa della sua grande sensibilità, serve benissimo invece il coniglio, che, come abbiamo visto, è assai resistente all'infezione. Usando nel coniglio, per l'immunizzazione, virus freschi ed attivi, si può ottenere la comparsa nello siero di alti valori protettivi. Procedendo in tal modo io sono pervenuto ad ottenere sieri capaci di neutralizzare fino alla dose di 2 centigrammi, quantità sicuramente mortali di virus; sperimentando anzi con un virus attivo, somministrato per via endovenosa, sino alla dose di 2/1000 di centimetro cubo, sono pervenuto con 2 centigrammi di siero a neutralizzare, dopo contatto *in vitro* per mezz'ora, fin 500 dosi minime mortali di virus.

I sieri così preparati dimostrano possedere anche proprietà terapeutiche notevoli; iniettati infatti alla dose di 1 centimetro cubo dopo 12–24–36 ore dall'infezione proteggono sempre gli animali; dopo 48 ore la protezione non è sempre sicura, più tardi diventa problematica, per cessare poi completamente con la comparsa dell'ittero, che prelude ineluttabilmente alla morte delle cavie. Le proprietà preventive di questi sieri sono invece ancora dubbie; iniettati difatti alla dose di 1 centimetro cubo, anche soltanto 24-48 ore prima dall'infezione, non sempre riescono a proteggere gli animali.

Una applicazione pratica di questi risultati è già stata tentata dai giapponesi, che, immunizzando dei cavalli con dosi progressivamente crescenti di virus, sono pervenuti ad avere alti valori protettivi nel siero e ad ottenere con l'impiego di questo a dosi generose (40–60 ccm.) buoni risultati terapeutici, anche in casi molto gravi, sì da ridurre notevolmente la percentuale della mortalità (dal 35, a poco più dell'11 %). Con lo stesso procedimento si sono preparati sieri immuni in Francia e giova sperare che altrettanto avvenga fra noi, nell'eventualità probabile di una nuova comparsa dell'ittero infettivo fra le nostre truppe nella prossima estate; ce ne da affidamento il BELFANTI in una sua recente comunicazione, dalla quale risulta, che presso l'Istituto sieroterapico milanese si stanno immunizzando cavalli contro la spirocheta dell'ittero e già si sarebbero ottenuti buoni valori protettivi.

Sperimentalmente è ancora possibile neutralizzare il virus della spirochetosi ittero emorragica per mezzo della bile. Sono stato condotto a queste ricerche, che ho già esposto in precedenti pubblicazioni e che hanno trovato recente conferma da parte di altri studiosi, da considerazioni d'ordine clinico e di ordine sperimentale.

Dal punto di vista clinico, è noto che nell'uomo la comparsa del periodo colemico coincide, quasi sempre, con un miglioramento nelle condizioni generali dei pazienti e più precisamente con la caduta, per crisi o per lisi, della febbre, ed ancora, che fra intensità dell'ittero e gravità della malattia non v'ha corrispondenza, anzi assai spesso i due fenomeni sono in aperto contrasto.

Dal punto di vista sperimentale, è noto che la vescichetta biliare delle cavie che sono venute a morte per l'infezione, è quasi sempre vuota, afflosciata o contiene poche gocce di bile fluida, poverissima di spirochete, che non sempre, anzi solo eccezionalmente, è possibile dimostrare con un'attenta osservazione. Ed ancora, la ricerca sperimentale dimostra la possibilità di riprodurre, specie se si adoperano, introducendoli per la via delle vene, virus esaltati attraverso ripetuti passaggi, quadri della malattia, a rapidissimo decorso, non accompagnati da manifesta-

zioni itteriche o soltanto da una lieve tinta giallognola, mentre predominano le lesioni a tipo emorragico e sopratutto una grave nefrite emorragica acutissima, con ematuria iniziale e quindi anuria.

Meritano a questo proposito di essere ricordate alcune recentissime osservazioni di Salomon e Neveu, i quali, avendo portata la loro attenzione su quella particolare forma di nefrite, cosidetta da guerra o da trincea, che ha dato luogo a tante discussioni, ma la cui patogenesi permane oscurissima, hanno potuto riscontrare nelle urine di tre malati in atto, che mai avevano presentato ittero e che invece soffrivano di evidenti lesioni renali (albuminuria, cilindruria, ematuria), la presenza nel sedimento urinario di numerose spirochete morfologicamente identiche a quelle di Inada e Ido. Manca ancora la controprova biologica strettamente necessaria, che gli autori si ripromettono di dare; certo il fatto appare assai interessante e degno di ulteriori ricerche, come quello che verrebbe, se confermato, ad allargare notevolmente il campo d'azione del parassita di cui ci stiamo occupando.

La bile adunque, di animali della stessa specie o di specie diversa, è dotata di proprietà neutralizzanti verso il virus della spirochetosi ittero-emorragica, manifeste tanto *in vitro* che *in vivo;* quale sia il meccanismo di questa azione protettrice della bile non è noto; sta il fatto però, che oltre alla bile in *toto*, anche i sali degli acidi taurocolico ed glicocolico, come hanno dimostrato recentemente Garnier e Reilly, godono delle stesse proprietà protettive. Il fatto non potrà forse avere portata pratica, data l'azione necrotizzante locale e tossica generale della bile, introdotta sottocute; la sua importanza dottrinale però è notevole e meritava quindi di essere ricordata.

È anzi basandosi su questa proprietà della bile e sulle osservazioni sperimentali sopra accennate, cui posso ancora aggiungere, che in nessuna mai delle molte cavie itteriche esaminate ho potuto riscontrare le tipiche spirochete nel contenuto duodenale, che ritengo non sarà possibile identificare le forme spirochetiche osservate da Frugoni e Cappellari, a quanto risulta da una loro comunicazione di questi giorni, nel contenuto duodenale di itterici, in più che tre quarti dei casi studiati, alla tipica spirocheta dell'ittero emorragico. È giusto però ricordare che lo stesso Frugoni circonda questo suo reperto del massimo riserbo, sia per alcune differenze morfologiche esistenti fra le spirochete del contenuto duodenale e quelle osservate nelle urine, sia per avere riscontrato le prime anche in qualche ammalato non itterico. A questo bisogna, d'altra parte, aggiungere, che non raramente, come è noto, si possono trovare spirochete diversissime, ed in qualche caso anche numerosissime, nel contenuto intestinale umano, all'infuori di qualsiasi manifestazione patologica.

Passiamo ora a vedere, se ci sarà possibile, quale è o quali sono le vie abitualmente tenute dalla spirocheta dell'ittero per arrivare allo organismo umano e quivi determinare il tipico quadro morboso.

Lo esperimento ci dimostra, come si è visto, che l'infezione può essere trasmessa alle cavie qualunque sia la via di somministrazione del virus;il passaggio invece diretto della malattia, per semplice contatto, da animale ad animale, ammesso che possa verificarsi, deve ritenersi però affatto eccezionale; io stesso, ad es., in molte centinaia di esperienze, tutte accompagnate dai necessari controlli, non ho mai potuto osservare un solo caso sicuro di contagio per contatto; Moreschi però avrebbe potuto osservarne qualche caso.

Sono invece abbastanza facili le infezioni di laboratorio, specialmente quando si usano virus esaltati da successivi passaggi; tre casi sono stati sin qui accuratamente descritti, due in serventi di laboratorio, il terzo in un medico, tutti con decorso abbastanza grave e protratto, ma con esito favorevole; in due di questi casi il contagio si era verificato attraverso piccole soluzioni di continuo della cute, nel terzo, pare, attraverso la congiuntiva.

L'osservazione clinica tende pure ad escludere la possibilità della trasmissione diretta della malattia da uomo ad uomo; l'ittero infettivo anzi, nella sua forma castrense, appare assai poco contagioso. Si può così affermare, che un vero contagio diretto non venne mai osservato nè al letto degli ammalati, nè nei laboratori, nè nelle stalle.

Gli autori giapponesi ritengono probabile, che il virus arrivi all'organismo umano per via gastrica, per mezzo sopratutto delle acque inquinate con materiale spirochetico e più specialmente con le urine, che, come si è visto, rappresentano la via principale, se non forse l'unica, di eliminazione del parassita. Essi si basano sul fatto, che la malattia è specialmente frequente fra gli operai addetti ad alcune miniere di carbone umide ed acquitrinose, ed ancora sulla possibilità, sperimentalmente dimostrata, della infezione per via gastrica. Non possono però escludere, che l'infezione avvenga anche per via cutanea, attraverso piccole soluzioni di continuo, come deporrebbe il fatto della frequente modica tumefazione delle ghiandole linfatiche dell'inguine, della ascella o dell'epitroclea.

Io non credo che la via gastrica sia quella abitualmente tenuta dalla spirocheta per infettare l'uomo, non lo credo, sia perchè l'esperimento dimostra, che se l'infezione per via gastrica è possibile, essa è di gran lunga la più difficile, la più malsicura e richiede sempre enormi quantità di virus; ma non lo credo sopratutto, perchè nel nostro caso ci troviamo di fronte ed un virus molto labile, che assai facilmente

soccombe, almeno nella forma che noi conosciamo, all'infuori dell'organismo animale.

Non si può escludere invece, che per via gastrica con l'ingestione di materiali organici contenenti spirochete appena emesse, si infettino i grossi topi, che tanto abbondano sia nelle trincee dei campi europei, come nelle miniere del Giappone. Tanto più che le ricerche fatte in questa direttiva hanno dimostrato, che i reni dei grossi topi che infestano località dove si è manifestata un'epidemia di ittero, contengono spirochete morfologicamente identiche a quella di INADA e di IDO, non solo, ma che posseggono anche la proprietà di riprodurre la tipica malattia nelle cavie. Questo punto però, di grande importanza pratica come è evidente, abbisogna di ulteriori indagini, tanto più dopo che COURMONT e DURAND hanno dimostrato, che anche i topi di fogna di località assai lontane dai luoghi infetti (Lione) sarebbero portatori di spirochete nella proporzione dell'8 %.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze, possiamo quindi concludere, sopra questo punto, che la via abitualmente tenuta dal parassita per infettare l'organismo umano ci è ancora ignota, per quanto riesca naturale il pensare che, come si verifica quasi sempre per le altre infezioni da spirocheta, anche per l'ittero epidemico il parassita venga trasmesso all'uomo per mezzo di un ospite intermedio, il quale, dopo essersi infettato succhiando il sangue di organismi malati, o comunque assorbendo rifiuti organici infetti, possa trasmettere la infezione pungendo a sua volta organismi sani e quindi introducendo nel loro torrente circolatorio l'agente morboso. Starebbero in appoggio di questa interpretazione, l'insorgenza brusca della malattia, il fatto che l'esperimento prova essere quella delle vene la via preferita dal parassita per la sua diffusione, il fatto ancora che l'osservazione epidemiologica dimostra come l'ittero infettivo cominci a comparire verso maggio e giugno, per farsi progressivamente crescente durante tutta l'estate sino ad autunno inoltrato e quindi diminuire notevolmente durante l'inverno. Questa ultima constatazione, ed ancora il fatto che la malattia non presenta mai una grande diffusione, ma compare piuttosto a piccoli focolai multipli, tenderebbero a far escludere i pidocchi, le pulci, le cimici, ecc., ospiti abituali e perenni di tutte le trincee, ed a far piuttosto pensare ad insetti ematofagi, come veicolo di trasmissione del virus. È doveroso però confessare, che nessun dato sicuro si può oggi portare pro o contro questa affermazione.

Per quanto riguarda la diffusione del virus nell'organismo animale, non v'ha dubbio, che essa avvenga tanto per via linfatica, come ne fanno fede gli ingorghi ghiandolari, quanto, anzi specialmente, per via san-

guigna. Le lesioni viscerali determinate dalla infezione sono in stretto rapporto con la localizzazione delle spirochete; difatti gli organi normalmente più colpiti, fegato, rene, capsule surrenali, sono appunto quelli in cui più abbondano le spirochete. Per quale intimo meccanismo poi la spirocheta di INADA e IDO determini, come manifestazioni cliniche salienti, l'ittero e sopratutto la diatesi emorragica, non appare ancora nettamente stabilito.

E passiamo infine a dire della diagnosi, della terapia, e della profilassi della forma morbosa sulla quale ci siamo sin qui intrattenuti

Per quanto riguarda la diagnosi, noi non siamo ancora in grado di tracciare con esattezza il quadro clinico dell'ittero infettivo da spirocheta, quale è venuto manifestandosi in quasi tutti gli eserciti attualmente combattenti, sia per il numero ancora troppo piccolo di casi, clinicamente studiati, ad etiologia sicuramente affermata, sia per la generale mitezza dei sintomi, anche fondamentali, che non di rado neppure si presentano, o sono appena accennati.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze, può però servire, almeno come guida diagnostica direttiva, lo schema segnato dal MONTI, che distingue nel decorso della malattia quattro periodi successivi: un periodo di *incubazione*, di durata non ancora bene stabilita, forse di 10–12 giorni, con lieve malessere generale; un periodo di *invasione*, caratterizzato da febbre, spesso alta, brividi, spossatezza, erpes labiale, dolori muscolari, cefalea, della durata di 3–6 giorni; un periodo *colemico*, caratterizzato dalla comparsa dell'ittero, di pigmenti biliari nelle urine, dallo scoloramento, non costante però nè completo, delle feci; in questo periodo la temperatura cade spesso per crisi, talora anche sotto la norma, compaiono le lesioni renali (albuminuria, cilindruria), il tumore di milza, sempre lieve e non costante, e gli ingorghi ghiandolari; nei casi più gravi si possono anche osservare note di diatesi emorragica (epistassi, petecchie, talora ematuria); la durata varia fra 1 e 3 settimane. In un ultimo periodo, che può essere chiamato di *risoluzione*, si ha la scomparsa dell'ittero, della albuminuria e più lentamente della debolezza generale e dei dolori muscolari. Abbastanza frequenti, ma non frequentissime, sono le ricadute specie durante il periodo colemico.

Questo naturalmente nelle linee generali, schematiche, perchè in pratica la malattia può spesso presentarsi con caratteri alquanto diversi; può, ad es., aver inizio subdolo, con la comparsa di ittero, non preceduto dal quadro infettivo sopraricordato od appena preceduto da lieve movimento febbrile, e viceversa l'ittero può essere lievissimo e talora anche mancare, mentre il quadro infettivo si presenta con par-

ticolare intensità di fenomeni. In generale si può affermare, che non esiste parallelismo fra intensità dell'ittero e gravità della malattia, l'ittero non rappresentando che un sintoma, non necessario, per quanto sicuramente il più caratteristico ed il più frequente, della malattia.

Dal punto di vista pratico, per quanto riguarda la diagnosi si può ritenere, che ogni caso di ittero febbrile, specialmente se verificantesi durante la stagione estiva-autunnale, nelle truppe combattenti, deve essere considerato come la espressione di una probabile forma infettiva e come tale trattato. Per affermarne la diagnosi etiologica, data la frequenza e l'importanza della forma da spirocheta sulla quale ci siamo intrattenuti, converrà sempre istituire in questi malati le ricerche intese alla dimostrazione del parassita specifico, che si possono allo stato attuale delle nostre conoscenze così elencare:

I. Ricerca del parassita nel sangue circolante dei malati, con preparati per striscio fissati e colorati, come si pratica per la malaria; mezzo oltremodo difficile, data la scarsità e la transitorietà dei germi circolanti nel sangue e data ancora la loro scarsa colorabilità; quindi mezzo non pratico.

II. Esecuzione di colture in liquido ascite, in essudato pleurico od in siero di coniglio, con sangue sterilmente prelevato dai malati; mezzo ugualmente malsicuro, non pratico e che d'altronde richiede particolari installazioni e non comuni attitudini.

III. Inoculazione sottocute od in peritoneo di cavie di materiale infettante. È questo il metodo di scelta, il più sicuro, l'unico anzi che permetta una diagnosi etiologica indubbia; come materiale infettante servirà il sangue, alla dose di 2 centimetri cubi, nei primi giorni della malattia; più tardi invece, per le ragioni sopradette meglio si presteranno le urine centrifugate.

IV. Ricerca del parassita, nelle urine dei malati con ittero in atto, dopo prolungata centrifugazione e sopra preparati per striscio, colorati col liquido di Giemsa, col metodo di Buri, o, meglio, col metodo all'argento ridotto. È questo il metodo più comune, col quale senza dubbio si ottenne il maggior numero di reperti positivi; non è invece metodo altrettanto sicuro, mancando troppo spesso della controprova biologica, che dà risultati negativi, forse in rapporto all'attenuazione alla quale rapidamente il virus va incontro fuori dell'organismo animale.

Sono state anche suggerite reazioni diagnostiche specifiche e, cioè, la reazione di deviazione del complemento e la reazione di neutralizzazione del virus. La prima basata sugli stessi principî della reazione di Wassermann per la sifilide, in pratica non serve, perchè si possono avere risultati positivi anche con sieri di luetici e viceversa sieri di

itterici, sicuramente non sifilitici, possono dare risultati positivi con antigene sifilitico. Maggior valore ha la reazione di neutralizzazione del virus, proposta dagli autori giapponesi e basata sul potere spirocheticida specifico, che il siero di sangue di individui convalescenti o guariti dalla forma morbosa presenta verso il virus; metodo non sempre facile da eseguire e che, comunque, richiede un virus sicuramente attivo e numerosi controlli, ma metodo certo utilissimo per svelare forme di spirochetosi itterica, quando non si trovano più parassiti nel sangue. È appunto ricorrendo a questo procedimento, che Micheli e Satta hanno di recente potuto dimostrare, come una notevole percentuale (66 %) di forme benigne di ittero epidemico, provenienti dalla fronte del Trentino, riconoscessero una origine spirochetica.

La terapia dell'ittero infettivo è ancora oggi puramente sintomatica; essa non si scosta, cioè, dalle comuni pratiche terapeutiche generiche delle forme infettive acute e delle manifestazioni itteriche, per cui non insisto su di essa. Ricorderò soltanto, che sembrano esercitare un'azione specialmente favorevole i bagni caldi ripetuti, le generose somministrazioni di soluzione fisiologica clorosodica, sottocute o direttamente nelle vene.

Una terapia speciffca però, per mezzo di sieri di animali immunizzati, come si è visto, è sperimentalmente possibile, non solo, ma anche assodata, è quindi probabile che essa troverà presto, anche fra noi, la sua applicazione pratica, almeno nei casi, fortunatamente fin qui poco numerosi, che si presentano con carattere di qualche gravità. Del tutto negativi sono stati invece i tentativi sin qui fatti per una terapia chimica dell'infezione; abbandonati ben presto gli arseno-benzoli, che dapprima avevano suscitato una qualche speranza, ho sottoposto in una lunga serie di esperienze, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, la spirocheta dell'ittero emorragico da me isolata, all'azione di numerosissime sostanze (preparazioni diverse a base di arsenico, mercurio, antimonio, piombo, zinco, zolfo, rame, ferro, oro, in soluzione od allo stato colloidale, all'azione dell'etilidrocupreina, della chinina); i risultati furono sempre e costantemente negativi, s'intende a dosi che lasciassero intravvedere la possibilità di una applicazione pratica. Di tutte le sostanze esaminate, solo lo zolfo colloidale mi ha dimostrato possedere *in vitro*, anche in deboli proporzioni, una cospicua azione spirocheticida, che però non venne confermata, a dosi terapeutiche, dalle esperienze negli animali.

È giusto però ricordare che in pratica, al letto dell'ammalato, il mercurio avrebbe dato buoni risultati, tanto somministrato da solo,

sotto forma di calomelano (C. Foà), quanto associato all'arsenico, sotto forma di arseniato di mercurio (Carpi).

Di gran lunga più importante, in rapporto alla benignità con la quale l'ittero infettivo da campo si è fin qui presentato negli eserciti europei, da una parte, ed alla sua notevole diffusione, dall'altra, è la questione della profilassi di questa forma morbosa.

Premesso, che in pratica non credo possa oggi aver valore, come mezzo profilattico, una eventuale vaccinazione, sebbene questa sia stata dimostrata possibile sperimentalmente per mezzo di virus attenuati col calore, col fenolo, e, meglio, ancora per mezzo di colture invecchiate, la questione della profilassi deve essere attualmente basata sopra le seguenti cognizioni bene accertate: sul fatto che la eliminazione dei germi avviene principalmente, se non forse esclusivamente, per mezzo delle urine e sul fatto ancora che i grossi topi sembrano costituire un serbatoio di virus attivo, sembrano, in altre parole, essere i normali portatori del virus. Ne deriva, di logica conseguenza, che la nostra attività profilattica dovrà essere principalmente indirizzata ad ottenere una più che possibile accurata pulizia delle trincee, con la eliminazione dei materiali organici di rifiuto e con l'applicazione di tutte quelle norme di igiene generale, in rapporto alla disinfezione del suolo, troppo evidenti perchè debba insistere su di esse, ed ancora dovrà essere intesa ad ottenere la distruzione sistematica dei grossi topi, che con tanta abbondanza allignano nelle trincee. E neppure si dovranno dimenticare i provvedimenti intesi al prosciugamento delle trincee, allo scolo delle acque piovane, in rapporto all'osservazione, quasi costantemente fatta dai giapponesi, che l'ittero da spirocheta si svilupperebbe soltanto nelle miniere umide ed acquitrinose.

Certo l'ignoranza in cui siamo tuttora della via abituale tenuta dal parassita per arrivare all'organismo umano, la possibilità, ed io credo anzi la probabilità, di un ospite intermediario, che funzioni da trasmettitore, ostacolano assai questa lotta profilattica; è per questo che le nostre ricerche , in tema di ittero infettivo da spirocheta, dovranno essere particolarmente indirizzate a risolvere questo problema, che rappresenta forse l'unico punto oscuro, di capitale importanza, che ancora resta in tutta la questione della spirochetosi itterica.

Dall'esposizione che vi ho fatto, inevitabilmente lunga, come quella che, sia pure in forma schematica, ha dovuto necessariamente toccare molti argomenti, risultano evidenti, i seguenti fatti essenziali.

L'eziologia dell'ittero infettivo da campo, che anche in questa guerra ha fatto la sua comparsa presso forse tutti gli eserciti combattenti, se in

pratica può, con ogni probabilità, essere molteplice, poichè teoricamente numerosi germi patogeni, a virulenza attenuata, pervenuti a livello delle vie biliari, possono determinare la comparsa di manifestazioni itteriche ad andamento febbrile ed a tipo infettivo — ed il fatto ha trovato in qualche caso o, meglio, per qualche germe, come si è visto, la sua dimostrazione —, ciò non toglie però, che i recenti studi compiuti su questo argomento, dopo il valido impulso loro dato dagli studiosi giapponesi, abbiano permesso di stabilire, che esiste una forma di ittero infettivo, con ogni probabilità la più diffusa, che si manifesta anche negli eserciti in campo, anzi che in questi soltanto assume un andamento epidemico, la quale presenta caratteristiche cliniche, anatomiche e sopratutto etiologiche proprie, in quanto che appare sostenuta da un particolare microorganismo, sin qui ignorato, che per i suoi caratteri è stato, sia pure forse soltanto in via provvisoria, assegnato al genere spirocheta.

Dal punto di vista clinico, l'ittero infettivo da spirocheta comparso fra le truppe europee, pur essendosi sin qui presentato con caratteri di grande benignità, non offre differenze sostanziali dall'ittero infettivo grave, più noto sotto il nome di morbo di WEIL, che, in forma sporadica ed a focolai sempre limitati, è da tempo noto in Europa e sopratutto non differisce, se non per la diversa intensità dei sintomi, dallo ittero infettivo da spirocheta, che abitualmente serpeggia, con carattere endemico-epidemico, fra i minatori di carbone di alcune contrade del Giappone.

Dal punto di vista etiologico, le spirochete riscontrate nei casi di ittero infettivo occorsi fra le truppe europee, ed io quì necessariamente debbo sopratutto riferirmi al germe da me isolato in alcuni nostri soldati, presentano le stesse caratteristiche della spirocheta scoperta da INADA e IDO nei minatori del Giappone. Anche lasciando da parte i caratteri morfologici, non sempre facili a stabilire e per di più sempre malsicuri, sopratutto in tema di spirochete, è un fatto, che i caratteri biologici dei due germi si corrispondono pressochè esattamente. Essi poi sono tali da permettere di escludere, che esistano rapporti, come si sospetta da qualche autore, fra spirochetosi ittero-emorragica ed altre forme infettive sostenute da spirochete, voglio alludere sopratutto ai diversi tipi, o, meglio, alle diverse spirochete della febbre ricorrente.

Per queste considerazioni ritengo, che, allo stato attuale delle nostre conoscenze, non si possa, nè clinicamente, nè etiologicamente, differenziare l'ittero infettivo da spirocheta, manifestatosi fra le truppe europee, dalla spirochetosi ittero-emorragica dei giapponesi, non si possa quindi, come da qualcuno si vorrebbe, considerare la spirocheta dell'ittero infettivo europeo, come una varietà della specie giapponese

e meno ancora come una nuova specie. E' più probabile invece, che nel nostro caso si tratti di forme lievi o fruste di quella stessa malattia, che nel Giappone si presenta, ordinariamente, con carattere di maggior gravità, probabilmente in seguito ad una attenuazione subita dal virus. Starebbe a provarlo il fatto, che il virus europeo, esaltato attraverso passaggi nella cavia, in nulla sperimentalmente diversifica da quanto hanno visto e descritto gli studiosi giapponesi.

Per queste considerazioni ancora ritengo infine, che si debbano conservare al germe specifico, e rispettivamente alla malattia, le denominazioni loro date dai giapponesi, di *spirochaeta ictero-haemorrhagiae* e di *spirochetosi ittero-emorragica,* come quelle che racchiudono la affermazione etiologica ed i caratteri clinici salienti della forma morbosa, anche se le manifestazioni di diatesi emorragica si presentano raramente, solo nei casi più gravi e non soltanto nella forma europea ma ancora nella giapponese, in quanto che l'esperienza dimostra, che esse costituiscono il fenomeno essenziale, l'unico che in nessun caso manchi della forma morbosa. Non condivido quindi, a questo proposito, le vedute di FRUGONI, che propone la denominazione di ittero epidemico, comprensiva è vero, ma eccessivamente vaga, e neppure quelle di GABBI, che vorrebbe si sostituisse la denominazione di spirochetosi itteroalbuminurica, come quella che tien conto del sintoma albuminuria, assai più costante nell'uomo che non il sintoma emorragia. In realtà, anche il sintoma albuminuria manca, nella forma europea, in moltissimi casi, come può pure mancare il sintoma ittero, mentre, ripeto, lo studio sperimentale della malattia, tanto per il germe giapponese quanto per l'europeo, dimostra che la diatesi emorragica costituisce il fenomeno più saliente e più costante della forma morbosa.
